

## 출혈 위험이 있는 혈액투석 환자에서 국소 항응고제 Futhan의 효과 - 다기관 공동 연구

계명대학교 의과대학 신장내과, 고려대학교 의과대학 신장내과\*,  
울산대학교 의과대학 신장내과†

김현철 · 한승엽 · 김형규\* · 조원용\* · 성수아\* · 박수길† · 장재원†

### 〈요약〉

**목적 :** 출혈 위험이 있는 환자에서 혼파린을 사용한 혈액투석은 출혈로 인한 심각한 합병증을 야기할 수 있다. 최근 단백분해 효소 억제제인 nafamostat mesilate (Futhan)는 작용시간이 극히 짧아 국소 항응고제로서 적합한 특성을 갖고 있음이 알려져 있다. 출혈 위험이 있는 혈액투석환자를 대상으로 국소 항응고제로서의 효과와 안정성을 검토하고자 하였다.

**방법 :** 2003년 1월부터 8월까지 계명의대 동산병원, 고려의대 안암병원, 울산의대 서울아산병원의 3개 대학병원에서 혈액투석 치료를 요하는 환자 중 출혈 위험으로 인해 혼파린 사용이 불가능하거나 위험하다고 판단된 환자 58명을 대상으로 Futhan의 항응고 효과와 안정성을 전향적으로 평가하였다.

**결과 :** 58명의 동반 출혈 위험은 수술 후 29명 (50%) 각종 출혈질환이 29명 (50%)였다. 시험 항응고제 Futhan 사용 후 사용 전에 비해 출혈의 정도가 증가한 경우는 한명도 없었으며 감소한 것이 35명 (71%), 변화 없음이 14명 (29%)였다. 반면에 저용량의 혼파린 사용 군에서는 출혈이 악화된 경우가 1명 (4%), 변화 없음이 15명 (68%), 감소된 것이 6명 (28%)였다. Futhan 사용한 투석시 투석막내 잔혈 정도는 grade 1: 90%, grade 2: 10%였으며 grade 3이상은 한 예도 관찰되지 않았고 혼파린 사용시는 grade 1: 73%, grade 2: 16%, grade 3: 6%, grade 4: 4%로 시험약 Futhan를 사용한 군에서 잔혈이 유의하게 적었다. 정맥측 drip-chamber내의 응혈 정도는 Futhan을 사용한 투석시 grade 1: 71%, grade 2: 27%, grade 3: 2%, grade 4: 0였으며, 혼파린 사용시 응혈 정도는 grade 1: 61%, grade 2: 31%, grade 3: 6%, grade 4: 0으로 Futhan 사용시 응혈 정도가 낮은 경향을 나타내었다. Futhan과 관련된 이상 반응은 대부분 경한 것들이었으며 부작용의 빈도는 혼파린군과 Futhan 군간에 유의한 차이가 없었다.

**결론 :** 이상의 성적으로 단백분해 효소 억제제인 Futhan은 출혈위험이 있는 혈액투석 환자에서 안전하게 사용할 수 있는 국소 항응고제로 생각된다.

### 서 론

혈액투석과 같이 체외 순환을 요하는 경우 항응고

접수 : 2004년 7월 15일, 승인 : 2004년 9월 16일

책임자 : 김현철 대구시 중구 동산동 194

계명의대 동산병원 신장내과

Tel : 053)250-7399, Fax : 053)254-8168

E-mail : k780121@dsmc.or.kr

제의 사용은 필수 불가결하다. 그동안 혈액투석 환자의 표준적 항응고제로 임상에서 널리 사용되어 온 혼파린은 항응고 작용시간이 길어 체외 순환 뿐만 아니라 체내 순환 혈액의 응고시간을 연장시켜 출혈 위험이 있는 환자나 수술 전후 환자에게 사용할 경우 출혈성 합병증으로 인한 심각한 결과를 초래할 수 있다. 따라서 이런 문제를 해결하기 위해 그동안 protamine sulfate를 사용한 국소 혼파린요법<sup>1)</sup>, 저 혼파린<sup>2)</sup> 또는

무 혜파린요법<sup>3)</sup>, 저분자 혜파린<sup>4)</sup>, prostacycline<sup>5)</sup>, citrate<sup>6)</sup>와 같은 새로운 항응고제가 사용되고 있으나 이를 방법 역시 각각의 부작용과 문제점을 가지고 있다. 최근 개발된 국소 항응고제 nafamostat mesilate (Futhan)는 단백분해효소 억제제로 반감기가 매우 짧아 체외 순환 회로 내에서만 작용하는 국소 항응고제로서 출혈 위험이 있는 혈액투석 환자의 항응고제로 매우 효과적이면서도 안전한 약제로 보고되고 있다<sup>7-10)</sup>. 저자들은 출혈 위험이 있는 혈액투석 환자를 대상으로 Futhan의 항응고 효과와 안정성을 대해 전향적 다기관 공동연구 성적을 보고하는 바이다.

## 대상 및 방법

### 1. 대상 환자

2003년 1월부터 8월까지 계명의대 동산병원, 고려대학교 안암병원, 울산의대 서울아산병원에 입원하여 혈액투석 치료를 받아야하는 급·慢성 신부전 환자 중 출혈의 위험이 있거나, 출혈위험으로 인해 혜파린을 사용하는 항응고요법이 불가능한 환자를 대상으로 Futhan의 항응고 효과와 안정성을 전향적으로 조사하였다. 난치성 활동성 출혈환자, PT, APPT치가 정상 상한치의 1.5배 이상인 중증 혈액 응고 장애환자, 다른 질병으로 이미 혜파린, 저분자 혜파린, 또는 gabexate mesilate (Foy)를 투여하고 있는 환자, 혜파린 또는 Futhan에 알레르기 또는 기왕력 있는 환자, 임신 및 수유 중인 환자, 시험약과 동종 또는 동효능의 약제 (warfarin, prostaglandin 제제)를 최근 1주 일 이내 사용한 적이 있는 환자, 투석시 충분한 혈류량을 얻을 수 없는 경우 등은 시험 대상에서 제외하였다. 3개 센터에 등록된 피험자는 모두 61명이었고 이들 중 3명은 시험약 투여 전에 제외되어, 시험약을 한번이라도 투여 받은 환자는 58명이었다. 임상시험에 포함된 58명 환자의 평균연령은  $53 \pm 12$ 세였으며 남자가 30예, 여자가 28예였다. 58예의 환자 중 Futhan을 3회 모두 투여받았던 환자가 42예, 2회 투여받은 환자가 11예, 그리고 1회 투여받은 환자가 5예였다. 혈액투석치료를 필요로 한 원인 신질환은 만성신부전이 56명 (96.6%)으로 거의 대부분을 차지하였고, 이들의 평균 투석기간은 26개월이었다. 혈관 접근은 카테테르와 동정맥루 사용이 27예 (48%) 및 25예 (43%)로 대부분을 차지하였고, 동정맥 graft와 기타가 각각 3예

(5%) 있었다 (Table 1).

### 2. 혈액투석

본 연구의 흐름도를 도시한 것은 Fig. 1과 같다. 혈액투석은 1회 투석시 4시간의 통상적인 치료를 주 3회 시행하였다. 시험약 Futhan을 사용한 혈액투석은 3회 치료함을 원칙으로 하였으며 신기능의 호전으로 더 이상 투석치료가 필요 없거나 출혈성 병변의 악화로 인해 투석치료가 불가능할 것으로 판단될 경우 3회 미만이라도 투석치료를 종료하였다.

대조군으로는 동일한 환자에서 기존의 출혈 병변이 임상적으로 호전되었을 때 혜파린을 사용한 혈액투석 치료를 1회 실시하여 그 성적을 시험약 Futhan의 성적과 서로 비교하였다. 출혈 발생 시점을 예측할 수 있는 선택적 수술의 경우 출혈 발생 전 혜파린을 사용한 혈액투석을 먼저 실시하고 수술 후 Futhan을 사용한 혈액투석을 시행하였다.

### 3. 항응고요법

항응고요법을 도시한 것이 Fig. 2이다. 시험약 Fu-

Table 1. Demographic Data of Subjects

|                        |                 |
|------------------------|-----------------|
| No. of patients        | 58              |
| Age (year)             | $53 \pm 12$     |
| Male : female          | 30 : 28         |
| Underlying disease     |                 |
| CRF (%)                | 56 (96.6)       |
| Others (%)             | 2 ( 3.4)        |
| Duration of HD (month) | $26.0 \pm 41.5$ |
| Vascular access        |                 |
| Catheter (%)           | 27 (48)         |
| AV fistula (%)         | 25 (43)         |
| AV graft (%)           | 3 ( 5)          |
| Other (%)              | 3 ( 5)          |
| Blood flow rate (mL)   | $222 \pm 22$    |

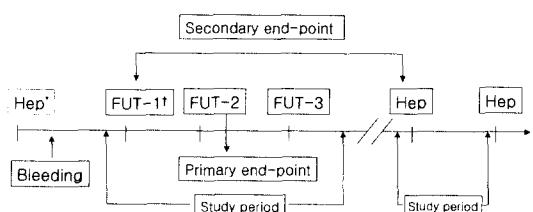


Fig. 1. Study flow-chart. \*Hep : heparin, †FUT : futhan.

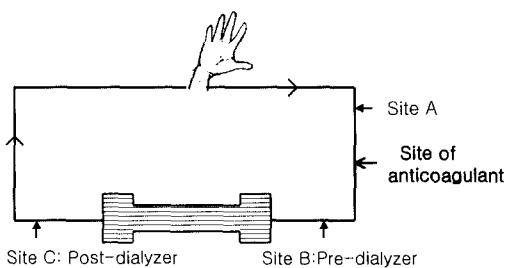


Fig. 2. Site of CCT measurement.

than은 20 mg을 소량의 5% 포도당에 용해시켜 생리식염수 500 mL에 가하여 혈액회로 내에 충전하였다. 투석치료 시작 후 5% 포도당 용액에 용해한 Futhan을 매 시간 당 35 mg씩 항응고제 주입선을 통해 동맥 회로 내로 지속적으로 주입하였다. 시험 중 혈액응고에 영향을 미치는 warfarin, urokinase, aprotinin제제, ticlopidine, prostaglandin 등의 약제 투여는 금지하였다. 대조군에서는 회로 충전 시 혜파린 1,000 unit를 회로내로 단번에 주입하고 그 후 매 시간당 혜파린 500 unit가 되도록 동맥회로 내로 지속적으로 주입하는 저용량 혜파린 항응고요법의 시행을 원칙으로 하였다.

#### 4. 유효성 평가

##### 1) 일차 유효성 평가

Futhan을 사용한 혈액투석 후 기존 출혈 병변의 상태 변화를 육안적 검사 및 영상 검사를 통해 객관적으로 평가하여 1: 감소, 2: 변화 없음, 3: 약간 증가, 4: 현저히 증가로 평가하였다.

##### 2) 2차 유효성 평가

###### 1) 활성화 혈액응고시간 CCT (Celite activated Coagulation Time) 측정

항응고제 사용으로 인한 혈액응고 시간의 변화 중 환자의 체내 전신 혈액의 응고상태를 평가하기 위해 매회 투석 시 투석 개시 1시간 후 혈액회로의 A 부위로부터 채혈한 혈액을 자동혈액응고시간 측정기 Hemochron (미국)을 사용하여 CCT를 측정하고 그 값을 기저치와 비교하였다 (Fig. 2).

###### 2) 투석막내 잔혈 정도

항응고 효과의 판정을 위해서 매회 혈액투석 종료 후 투석막내 잔혈 정도를 육안적으로 관찰하고 grade 1: 5% 미만의 혈전, grade 2: 25% 미만의 혈전,

grade 3: 50% 미만의 혈전, grade 4: 50% 이상의 혈전 등으로 반 정량적으로 평가하였다.

##### 3) drip-chamber내의 응혈 정도

정맥측 drip-chamber내의 응혈 정도를 grade 1: 응혈이 전혀 없음, grade 2: 약간 응혈이 보임, grade 3: 중등도의 응혈이 보임, grade 4: 심한 응혈 때문에 투석의 지속이 곤란함 등으로 반 정량적으로 평가하였다.

##### 4) 투석 종료 후 천자부 지혈 시간

매회 투석을 종료한 후 천자부위의 지혈시간을 초 단위로 측정 기록하였다. 혈관 접근으로 카테터로 사용하는 경우는 지혈 시간의 측정이 불가능하므로 평가 대상에서 제외하였다.

#### 5. 안정성의 평가

본 임상 시험에서는 시험약을 한번이라도 투여 받고, 이후 적어도 한번 이상 임상시험 실시기관을 방문하여 이상반응, 임상실험실 검사, 생명 징후 및 이학적 검사 등을 실시하여 안정성을 평가하였다. 임상 시험 중 보고된 이상반응에 대한 증상의 정도는 WHO 이상반응 평가 기준 즉, grade 0: 정상적인 활동 수행이 가능한 상태, grade 1: 일의 수행은 가능하나 육체적으로 격한 활동이 제한되는 상태, grade 2: 보행 및 자기보호는 가능하나 깨어 있는 시간의 50% 이상 어떤 일을 수행할 수 없는 상태, grade 3: 제한된 자기보호가 가능하고 깨어있는 시간의 50% 이상을 침대나 의자에 의존하는 상태, grade 4: 자기보호가 불가능하고 의자에 전적으로 의존하는 상태에 준하여 평가하였다.

#### 6. 통계적 처리

모든 자료는 평균, 표준 편차로 기술했으며 유의성 검증은 paired t-test를 사용하여  $p < 0.05$  때 유의한 것으로 판정하였다.

#### 결과

대상 환자 58명의 출혈 위험을 보인 원인 질환 또는 선택적 수술의 종류는 Table 2와 같다. 58명 중 수술 후와 출혈 합병증이 각각 29명으로 50%씩을 차지하였다. 선택적 수술 가운데에서는 혈관접근을 위한 동정맥루 수술이 6예로 가장 많았고, 그 외 관상동맥

Table 2. Etiology of Bleeding Risk

|                           |          |
|---------------------------|----------|
| Post-operative            | 29 (50%) |
| AV fistula                | 6        |
| CABG*                     | 3        |
| Colorectal cancer         | 3        |
| Nephrectomy               | 3        |
| Amputation                | 3        |
| Others                    | 11       |
| Hemorrhagic complication  | 29 (50%) |
| Gastrointestinal bleeding | 11       |
| Tube & catheter-related   | 8        |
| Hematuria                 | 2        |
| Biopsy                    | 2        |
| Cutaneous bleeding        | 2        |
| Others                    | 4        |

\*CABG : coronary artery bypass surgery

우회로 수술, 대장암 수술, 신질제술, 절단술이 각각 3 예씩이었고, 기타 수술이 11예였다. 출혈 합병증 가운데서는 위장관 출혈이 11예로 가장 많았고, 그 다음이 투브 및 도관 삽입이 8예였으며, 그 외 혈뇨, 생검, 피부출혈이 각각 2예씩이었고 기타 출혈이 4예였다 (Table 1).

## 1. 유효성 평가

### 1) 출혈 정도의 변화

혈액투석 치료 후 출혈 정도의 변화를 도시한 것이 Fig. 3이다. Futhan을 사용 후 출혈 정도를 평가할 수 있었던 환자 49명에서 투석 후 출혈의 정도가 감소한 것이 35명 (71%), 변화 없음이 14명 (29%)이었으며 출혈이 증가한 사람은 한 명도 없었다. 혈파린 대조군에서는 동일 환자에서 혈파린의 사용 후 출혈 정도의 평가가 가능하였던 환자가 22명 있었는데, 이들에서 출혈 발생 전 또는 출혈 상태가 호전된 후 혈파린을 사용했음에도 불구하고, 출혈 정도가 감소한 것이 6명 (28%), 변화 없음이 15명 (68%), 출혈의 증가가 1명 (4%)으로 Futhan군이 저용량의 혈파린 군에 비해 출혈이 변화가 더 적음을 알 수 있었다.

### 2) 투석 1시간 후 A 부위의 CCT 값의 변화

Futhan 첫번째 사용 시 CCT는 투석 전  $146 \pm 25$  초, 1시간 후  $143 \pm 21$ 초로 유의한 차이가 없었으나 혈파린 사용 시 CCT는 투석 전  $148 \pm 31$ 초, 1시간 후  $153 \pm 30$ 초로 통계적으로 유의하지는 않지만 CCT 값이 연장되는 경향을 보여주었다.

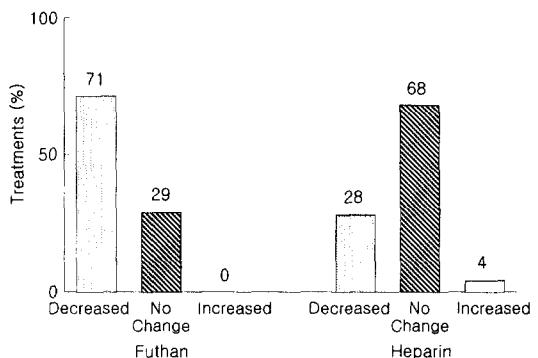


Fig. 3. Changes in the severity of hemorrhagic episodes after hemodialysis.

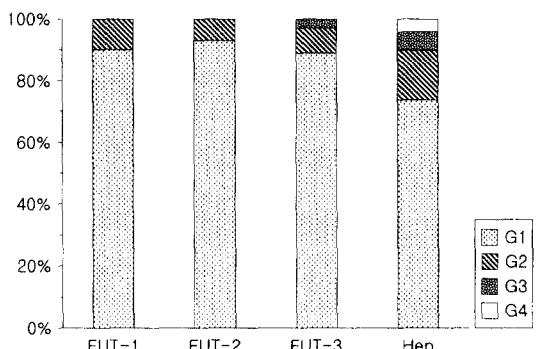


Fig. 4. Residual coagulation in dialyzer.

### 3) 투석막내 잔혈 정도

Futhan 사용한 첫번째 투석 시 투석기내 잔혈 정도는 grade 1이 90%, grade 2가 10%였으며 grade 3 이상은 한 예도 관찰되지 않았다. 두번째 투석 시 잔혈 정도는 grade 1이 93%, grade 2가 7%로 grade 3 이상은 한 예도 관찰되지 않았다. 세번째 투석 시는 grade 1이 89%, grade 2가 8%, grade 3가 3% 있었지만 grade 4는 한 예도 없었다. 반면 혈파린 사용한 대조군의 투석 시는 grade 1이 73%, grade 2가 16%, grade 3가 6%, grade 4가 4%였다 (Fig. 4). 투석막내 잔혈 정도는 Futhan 사용한 첫번째와 두번째 사용 때까지는 혈파린에 비해 유의하게 잔혈이 적게 관찰되었다 ( $p=0.0178$ ,  $p=0.0391$ ).

### 4) 정맥측 drip-chamber내의 응혈 정도

Futhan을 사용한 첫번째 투석 후 정맥측 drip-chamber내의 응혈 정도는 grade 1: 71%, grade 2: 27%, grade 3: 2%, grade 4: 0%였으며, 시험약 두 번째 사용 시는 grade 1: 72%, grade 2: 24%, grade

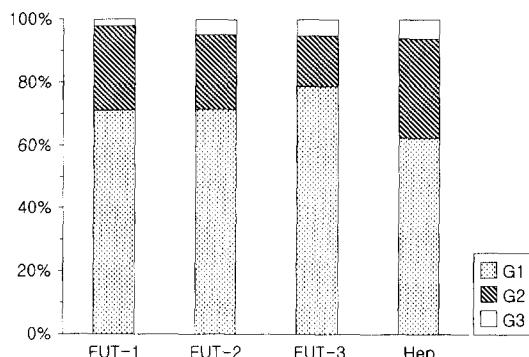


Fig. 5. Blood clotting in venous drip-chamber.

3:4%, grade 4:0%, 3번째 사용 시는 grade 1:78%, grade 2:16%, grade 3:5%, grade 4:0%였다. 이는 혜파린 대조군의 투석 후 응혈 정도인 grade 1:61%, grade 2:31%, grade 3:6%, grade 4:0% 과 비교하여 Futhan을 사용한 첫번째 및 두번째 응혈 정도는 통계적으로 유의한 정도는 아니나 혜파린에 비해 낮은 응혈 정도를 나타내었고 세번째 Futhan 사용 시는 혜파린 사용 시보다 유의하게 응혈 정도가 낮았다 (Fig. 5, p=0.034).

##### 5) 투석 종료 후 천자부 지혈시간

Futhan을 사용한 투석시 투석 종료 후 천자부 지혈시간은 첫번째 투석시  $474 \pm 272$ 초, 혜파린 사용시의 천자부 지혈시간인  $471 \pm 303$ 초와 차이가 없었다.

## 2. 이상 반응

시험 약물인 Futhan 및 혜파린과 관련이 있는 부작용의 발생빈도는 Futhan 1회 투석시 5건 (8.6%, 백혈구 감소 2건, 혈소판 감소 3건), 2회 투석시 1건 (1.9%, 소양증), 3회 투석시는 1건도 없었으며, 혜파린 투여군에서는 4건 (7.4%)으로 양군 간에 유의한 차이가 없었다. 이상반응의 증상의 정도는 WHO 기준으로 대부분이 grade 1 또는 2의 경하거나 중등도였으며 이로 인해 투석을 중단하거나 단축한 경우는 양군 모두 한 예도 없었다.

## 고 찰

혈액투석 환자에서 수술을 받거나 출혈 합병증이 있는 경우 표준적 항응고제로 사용되고 있는 혜파린을 사용할 경우 출혈을 초래하여 심각한 결과를 초래

할 수 있다. 이런 문제를 해결하기 위해 사용되어 온 무 항응고제요법은 혈액투석 치료 시 혈류량이 떨어질 때나 저혈압이 발생될 경우 회로내 혈액응고가 잘 일어나며<sup>11)</sup>, 저용량 혜파린요법은 환자의 체내 응고시간을 연장시키므로 출혈의 악화를 완전히 회피하기는 어렵다<sup>12)</sup>. 국소 혜파린요법은 이를 중화하는데 필요한 protamine의 정확한 양을 결정하기가 매우 어려울 뿐만 아니라 투석 후 반동현상으로 인한 재출혈의 위험성이 있다<sup>13)</sup>. 출혈 위험환자에서 저분자량 혜파린도 비교적 안전하게 사용될 수 있는 약제이나 반감기가 혜파린보다 길어 체내 혈액의 응고시간을 연장시킬 수 있는 문제점이 있다<sup>4, 14)</sup>. Futhan은 강력한 단백분 해효소 억제제로 혈소판의 응집과정에 관여하는 Factor XIIa, Factor Xa, thrombin 등의 효소를 억제함으로써 항응고 작용을 하는 것으로 알려져 있으며 항응고 효과는 혜파린과 마찬가지로 용량의존성인 것으로 알려져 있다. Kinugasa 등<sup>7)</sup> 및 Morikawa 등<sup>8)</sup>은 Futhan이 항응고제로 충분한 효과가 있으며 그 작용시간 매우 짧아 전신 순환 혈액의 응고효과는 없이 체외 순환 혈액의 응고시간만을 연장하는 국소 항응고제로 출혈 위험환자의 항응고제로서 매우 유용함을 보고하였다. Akizawa 등<sup>10)</sup>은 출혈위험이 있는 혈액투석 환자에 Futhan 사용 시는 출혈 정도의 변화가 없었으나 저용량 또는 국소 혜파린을 투여한 군에서 출혈이 증가함을 보고하였다. 저자들의 경우 혈액투석 환자에서 기존 출혈 합병증이나 선택적 수술을 할 경우 Futhan을 사용하였던 바 출혈이 악화된 경우는 한 예도 없었으며 71%에서는 출혈 정도가 오히려 감소하였고, 29%에서는 변화가 없었다. 반면 저용량의 혜파린 투여시 4%에서는 출혈이 악화되었고, 68%에서는 출혈정도의 변화가 없었으며, 28%에서는 출혈 정도가 감소되어 혜파린 군에 비해 Futhan군에서 출혈 정도가 감소 내지 안정되는 경향을 보여주었다.

국소 항응고제로서 Futhan을 사용한 Akizawa 등<sup>10)</sup>은 환자의 체내 순환혈액의 응고상태를 반영하는 A 부위에서 응고시간은 연장되지 않았으나 혈액이 투석 막으로 유입되는 B 부위에서의 체외 순환 응고시간은 Futhan 및 혜파린 모두에서 유의하게 연장되었으며 투석 종료 15분 후 측정한 응고시간은 Futhan군에서는 연장되지 않았으나 혜파린 군에서는 유의하게 연장됨을 보고하면서 Futhan은 출혈 위험이 있는 혈액투석 환자에서 안전하게 사용할 수 있는 매우 유용한

항응고제라 하였다. 저자들의 경우 A 부위에서 측정한 응고시간은 Futhan 사용 시는 연장되지 않았으나 저용량 혜파린군에서 통계적으로 유의한 정도는 아니었지만 응고시간이 다소 증가하는 경향을 보여주어 저용량 혜파린이 전신 항응고 효과가 있음을 보여준 반면 Futhan은 환자의 체내 전신혈액의 응고에 전혀 영향을 주지 않는 국소 항응고제임을 알 수 있었다. 본 연구에서는 혜파린 사용시 A 부위에서의 응고시간의 연장이 Akizawa 등<sup>10)</sup>의 성적처럼 저명하지 않았던 사실은 본 연구에서 대부분의 경우 출혈 위험의 부담 때문에 혜파린의 용량을 무 혜파린 응고법에 가까울 정도로 혜파린을 적게 투여했기 때문으로 생각된다.

Futhan의 사용량에 대해 Morikawa 등<sup>8)</sup>은 출혈위험이 없던 환자에서 시간당 28 mg 투여하여 좋은 효과를 얻었으며, Akizawa 등<sup>10)</sup>은 출혈 위험이 있는 환자에서 평균  $34.2 \pm 1.2$  mg/hr 투여로 적절한 투석치료가 가능하여 혈액투석시 Futhan의 용량은 시간당 20-50 mg/hr가 적절할 것으로 권고하였다. 저자들의 경우 모든 환자에서 Futhan을 시간당 35 mg/hr의 고정된 용량으로 투여하였지만 출혈 과다나 투석막 또는 drip-chamber내 심한 응고로 인해 투석을 계속 할 수 없었던 경우가 한 예도 없어 Futhan의 투여량 시간당 35 mg/hr가 적당한 것으로 생각되었다.

체외 순환혈액의 항응고 효과를 잘 반영하는 투석막내 잔혈의 정도와 drip-chamber내 응혈정도는 Futhan 사용 군에서 저용량 혜파린 사용 군에 비해 상대적으로 잔혈이 적게 관찰되었고, drip chamber내 응혈 정도도 낮아 체외 순환회로 내의 Futhan의 항응고 효과가 더 우수함을 나타내주었다.

혈액투석 환자에서 항응고제로 Futhan을 사용 시 보고되는 부작용은 매우 드문 편인데 Akizawa 등<sup>10)</sup>은 두통, 소양증, 오심 및 구토 등 비교적 경한 증상들이 5.6%의 환자에서 발생됨을 보고한바 있으며, 그 외 알레르기 반응으로 인한 심한 복통<sup>15)</sup> 및 호산구증<sup>16)</sup>, 무과립증<sup>17)</sup>의 증례가 보고되어 있으나 이를 모두 Futhan의 사용 중지로 완전히 회복되었다고 하였다. 저자들의 경우 첫번째 Futhan을 사용했을 때 8.6% 환자에서 부작용이 있었으나 두번째 사용시 1.9%로 감소하였고 세번째는 부작용 발생이 한 예도 없었다. 반면, 혜파린 투여군에서는 7.4%에서 부작용이 발생되었다. 그러나 이들 부작용 모두 임상적으로 경하였

으며 이로 인해 치료를 중단하거나 변경한 경우는 한 예도 없었다.

이상의 결과로 Futhan은 수술 전 후 또는 출혈 위험이 있는 환자에서 혈액투석시 비교적 안전하게 사용할 수 있는 매우 효과적인 국소 항응고제로 생각된다.

### = Abstract =

## A Multi-Center Phase III Clinical Trial to Assess the Influence to Bleeding and Anticoagulant Effect of Nafamostat Mesilate (Futhan) in Hemodialysis Patients with High Bleeding-Risk

Hyun Chul Kim, M.D., Seung Yeup Han, M.D.  
Hyung Kyu Kim, M.D.<sup>\*</sup>, Won Yong Cho, M.D.<sup>\*</sup>  
Soo Ah Sung, M.D.<sup>\*</sup>, Su Kil Park, M.D.<sup>†</sup>  
and Jae Won Chang, M.D.<sup>†</sup>

Department of Internal Medicine, Keimyung

University School of Medicine, Daegu,

Department of Internal Medicine<sup>\*</sup>, Korea University College of Medicine, Seoul,

Department of Internal Medicine<sup>†</sup>, Ulsan University College of Medicine, Seoul, Korea

**Background :** Routine hemodialysis is performed with systemic anticoagulation, usually with heparin, to prevent thrombosis in the extracorporeal blood circuit. However, systemic anticoagulation can produce hemorrhagic complications in patients at high risk of bleeding. To minimize the risk of bleeding, a number of alternative regimens has been proposed, however, each of those methods has its own limitations and complication.

**Methods :** 58 hemodialysis patients at risk for bleeding due to previous surgery or hemorrhagic complication were treated with Futhan as regional anticoagulant and compared with that of low-dose heparin anticoagulation. There were 29 (50%) postoperative cases and 29 (50%) cases of hemorrhage from various sites.

**Results :** The exacerbation of bleeding by hemodialysis was noted in only 4% in heparin treated group and none in Futhan group. Clotting times at site A (intracorporeal circulation) were not prolonged with Futhan, whereas those of heparin were prolonged slightly, which is not statistically significant. Degrees of residual blood in the dialyzer and blood clottings in the venous drip-chamber were less in Futhan than in heparin group. Adverse reactions related to Futhan therapy were minor and the inci-

dence of adverse reactions was comparable in both groups.

**Conclusion :** Futhan is a safe and effective regional anticoagulant for hemodialysis especially for patients with high bleeding risk. (**Korean J Nephrol 2004;23(6):920-926**)

**Key Words :** Hemodialysis, Anticoagulation, Nafamostat mesilate (Futhan), Bleeding-risk

### 참 고 문 헌

- 1) Gordon LA, Simon ER, Rukes JM, Richards V, Perkins H: Studies in regional heparinization. *N Engl J Med* **255**:1063-1066, 1956
- 2) Swartz RD, Port FK: Preventing hemorrhage in high-risk hemodialysis: Regional versus low-dose heparin. *Kidney Int* **16**:513-518, 1979
- 3) Woods HF, Weston MJ, Bunting S: Hemodialysis without heparin. *Proc Eur Dial Transplant Assoc* **15**:122-129, 1978
- 4) Schrader J, Stibbe W, Armstrong VW, Kandt M, Muche R, Kostering H, Seidel D, Scheler F: Comparison of low molecular weight heparin to standard heparin in hemodialysis/hemofiltration. *Kidney Int* **33**:890-896, 1988
- 5) Zusman RM, Rubin RH, Cato AE, Cocchetto DM, Crow JW, Tolkoff-Rubin N: Hemodialysis using prostacycline instead of heparin as the sole antithrombotic agent. *N Eng J Med* **304**:934-939, 1981
- 6) Flanigan MJ, Brecht JV, Freeman RM, Lim VS: Reducing the hemorrhagic complications of hemodialysis: A controlled comparison of low-dose heparin and citrate anticoagulation. *Am J Kidney Dis* **11**:147-153, 1987
- 7) Kinugasa E, Kojima H, Tamura K, Takahashi J, Morikawa K, Sekiguchi T, Nakayama F, Takahashi K, Akizawa T, Sarto M, Kitaoka T, Ideura T, Koshikawa S, Fujii S: Utility of FUT-175, an enzyme inhibitor, in hemodialysis-its anti-coagulative and anti-complement actions. *J Jpn Soc Dial Ther* **15**:246, 1982
- 8) Morikawa K, Tamura K, Kojima H, Takahashi J, Kinugasa E, Sekiguchi T, Nakayama F, Takahashi K, Akizawa T, Sato M, Kitaoka T, Ideura T, Koshikawa S, Fujii S: Application of FUT-175, protease inhibitor, as an anticoagulant to hemodialysis. *Jpn Artif Organs* **12**:75-78, 1983
- 9) Akizawa T, Kinugasa E, Nakayama F, Kitaoka T, Koshikawa S: Clinical benefits of Futhan as an anticoagulant for high bleeding risk hemodialysis. *Artif Organs* **14**:209-212, 1991
- 10) Akizawa T, Koshikawa S, Ota K, Kazuma M, Mimura N, Hirasawa Y: Futhan: A regional anticoagulant for hemodialysis in patients at high risk for bleeding. *Nephron* **64**:376-381, 1993
- 11) Keller F, Seemann J, Preuschhof L, Offermann G: Risk factors of system clotting in heparin-free hemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* **5**:802-807, 1990
- 12) Lockler D, Bratt G, Tornebohm E: Pharmacokinetics of intravenously and subcutaneously administered Fragmin in healthy volunteers. *Hemostasis* **16**(suppl 2):8-10, 1986
- 13) Hampers CL, Blaufox MD, Merrill JP: Anticoagulation rebound after hemodialysis. *N Engl J Med* **275**:776-778, 1966
- 14) Schrader J, Valentin R, Tonnis HJ, Hildebrand U, Stibbe W, Armstrong VW, Kandt M, Kostering H, Quellhorst E: Low molecular weight heparin in dialysis and hemofiltration. *Kidney Int* **28**:823-829, 1985
- 15) Yamazato M, Mano R, Oshiro-chinen S, Tomiyama N, Sakima A, Ishida A, Tana T, Tozawa M, Muratani H, Iseki K, Takishita S: Severe abdominal pain associated with allergic reaction to nafamostat mesilate in a chronic hemodialysis patient. *Intern Med* **41**:864-866, 2002
- 16) Nakanishi K, Kaneko T, Yano F, Horio M, Kawagoe H, Fujii M, Kashiwai K: Marked eosinophilia induced by nafamostat mesilate, an anticoagulant in a hemodialysis patient. *Nephron* **62**:97-99, 1992
- 17) Okada H, Suzuki H, Deguchi N, Saruta T: Agranulocytosis in hemodialyzed patient induced by a proteinase inhibitor nafamostat mesilate. *Nephrol Dial Transplant* **7**:980, 1992